



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2011

Achados clínicos em pacientesw com aberrações cromossômicas autossômicas

Schinzel, Albert

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-74274>

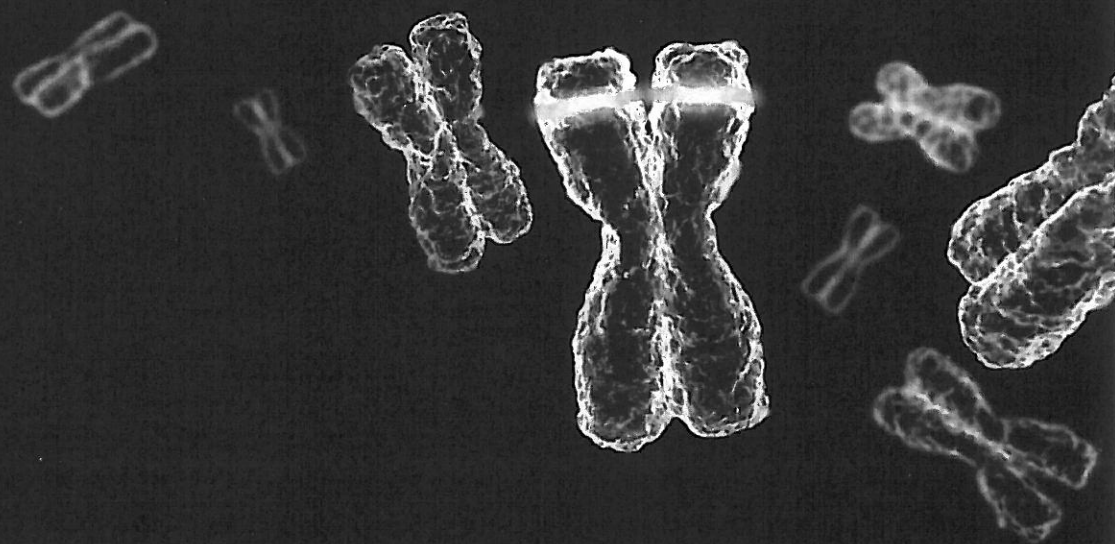
Book Section

Originally published at:

Schinzel, Albert (2011). Achados clínicos em pacientesw com aberrações cromossômicas autossômicas.

In: Weidner Maluf, Sharbel; Riegel, Mariluce. Citogenética Humana. Porto Alegre: Artmed, 317-325.

Sharbel Weidner Maluf
Mariluce Riegel
e colaboradores



Citogenética humana



Albert Schinzel

Achados clínicos em pacientes com aberrações cromossômicas autossômicas

Caracterização das aberrações cromossômicas autossômicas

As aberrações cromossômicas autossômicas são definidas pelos seguintes quatro critérios: retardo de crescimento intrauterino e pós-natal; um padrão de sinais de dismorfismo, especialmente de elementos da fâcies, genitália e segmento distal dos membros; malformações (geralmente múltiplas); desenvolvimento mental comprometido. Apesar de nenhum dos quatro critérios ser obrigatório, a deficiência mental é a característica mais consistente. Um padrão específico de dismorfismos é a característica mais útil para se estabelecer um diagnóstico clínico, quando confirmado com base em um número suficiente de casos.

História familiar e gravidez

A grande maioria das aberrações cromossômicas não é hereditária. Os heredogramas de famílias que mostram rearranjos autossômicos hereditários geralmente indicam uma grande incidência de perdas fetais, fertilidade reduzida (principalmente em portadores masculinos) e neonatos com baixo peso ou prematuros com múltiplas malformações que vão a óbito logo após o nascimento. As seguintes complicações são mais frequentes em gesta-

ções com aberrações cromossômicas do que em outras gestações: sangramentos no primeiro e segundo trimestres; ameaças de aborto; poli-hidrânio ou, mais raramente, oligohidrânio; sinais de insuficiência placentária e retardo precoce do crescimento intrauterino.

O monitoramento cuidadoso com ecografia durante o segundo trimestre pode revelar anomalias como, por exemplo, crescimento intrauterino insuficiente, movimentos fetais anormais, anomalia na posição dos membros, inclusive mãos permanentemente fechadas e pés com deformidades, volume aumentado de fluido amniótico devido à atresia esofágica ou insuficiência cerebral grave, malformações cerebrais com hidrocefalia, defeitos do tubo neural, microftalmia, fenda labial e fissura palatina, hérnia umbilical, hidronefrose, bexiga aumentada, além de muitas outras anomalias. Logo, um número crescente de anomalias cromossômicas é detectado na determinação pré-natal do cariótipo, sendo sugeridas por achados ecográficos anormais em mães jovens. Durante o período avançado da gravidez, o retardo do crescimento intrauterino e a insuficiência placentária frequentemente se tornam mais evidentes. A morte intrauterina na gravidez avançada é frequente em casos de trissomia 18, del(4)(pter→p15) e aberrações cromossômicas com holoprosencefalia. O parto de fetos com aberrações cromossômicas tende a não acontecer na data estimada, o que pode levar a danos adicionais a um cérebro já estrutural e/ou funcionalmente afetado.

dade. A idade dismórfica é, 4 semanas e 2 nações devido ressonância durantes, e os dis não perderam npre que posr em conside s e mostrar o dades.

vem ser consi- Ao contrário, os outros. A hite nasal baixa lo, pregas epiorismo ocular mbém podem s internos ou que não são clínico. Muitos reta de defici- briogênese ou, entre outros, o músculo au- lateral saliente e estrabismo. oprosencefalia l subjacente; o ongoloide dos deficiência de da hipoplasia briogênese, e a decorrente do la pelo cérebro

os é mais ca- cromossômica inal dismórfinesse conjun- geral. Assim, idual, que fre- cimento clíni- erração autos- njunto de dis- é muito mar- l(4)(pterp15), racterístico ou ecido em al- das, como na itos casos de). A definição fismos encon-

trado em uma aberração cromossômica autos-ômica exige o conhecimento de pelo menos meia dúzia de pacientes em diferentes idades, o que poderá indicar quais sinais dismórficos são consistentes.

Malformações congênitas

As malformações congênitas não causam necessariamente dano ao paciente. As que afetam o esqueleto e a pele são frequentemente de mera importância cosmética, tais como hexadactilia pós-axial, apêndices pré-auriculares e fístulas, enquanto as malformações dos olhos e órgãos internos, como cérebro, coração e rins, afetam a sobrevivência e as funções vitais. Distúrbios de desenvolvimento intrauterino localizados podem causar sinais dismórficos em uma ponta do espectro e malformações congênitas na outra. Como representam a ponta do espectro de maior gravidade e mais rara, as malformações congênitas geralmente são muito menos frequentes em uma aberração cromossômica específica do que um conjunto de traços dismórficos, tendo assim menos importância para o diagnóstico clínico. Com a exceção de malformações predominantemente herdadas devido à haploinsuficiência no caso de uma deleção, não há, até agora, praticamente nenhuma malformação que esteja invariavelmente relacionada a uma aberração cromossômica específica. Da mesma forma que no caso de traços dismórficos, uma combinação específica de várias malformações é mais característica do que

uma única alteração. Algumas combinações típicas são:

- malformações pré-auriculares, coloboma ocular, atresia anal, malformações renais e cardíacas na síndrome de olho de gato;
- fístula traqueoesofágica, aplasia radial, malformações cardíacas e má rotação intestinal na trissomia 18;
- aniridia, genitália masculina ambígua com hipospádia e tumor de Wilms em casos de del(11p13);
- atresia anal, coloboma ocular, defeitos cardíacos, falta do polegar, escroto bífido com hipoplasia peniana e holoprosencefalia em del(13)(q14→qter);
- hexadactilia pós-axial, fenda labial e palatina, micro-oftalmia, coloboma ocular e holoprosencefalia na trissomia 13.

As Tabelas 33.1 e 33.2 apresentam malformações selecionadas que são comuns e incomuns, respectivamente, em aberrações cromossômicas autossômicas.

Há uma regra geral de que os pacientes com retardo do crescimento uterino mais grave também têm malformações mais frequentes e mais graves e, conseqüentemente, vão a óbito mais precocemente do que pacientes com as mesmas aberrações, mas com peso menos reduzido ao nascer.

As malformações dos órgãos internos geralmente incluem um espectro amplo, no qual um ou outro defeito pode ser especialmente

TABELA 33.1

Malformações comuns em aberrações cromossômicas autossômicas

Malformações comuns

- Malformações cerebrais, especialmente a holoprosencefalia e a agenesia do corpo caloso
- Micro-oftalmia, coloboma ocular
- Fenda palatal, fenda labial ou ambas
- Espinha bífida (occipital ou lombar)
- Malformação do coração e dos grandes vasos
- Atresia esofágica ou duodenal, fístula TE, atresia anal com fístula
- Má rotação intestinal, mesentério comum, hérnia umbilical
- Malformação do rim e do trato urinário
- Ausência ou hipoplasia radial e do polegar
- Hexadactilia pós-axial

extremo é encontrado em um paciente com uma aberração para a qual é infrequente, uma deficiência de hormônio do crescimento deve ser considerada. A deficiência desse hormônio provavelmente seja mais frequente nas aberrações cromossômicas autossômicas, mas é muitas vezes não diagnosticada, pois esses pacientes já tendem a ter, de qualquer forma, baixa estatura. A deficiência de hormônio do crescimento já foi comprovada, entre outros, em casos de trip(22)(pter→q11) (síndrome de olho de gato) e del(18p).

A idade óssea é atrasada em muitas síndromes, como na del(4)(pter→p16.3 para p15) e dup(9p). Nesses pacientes, e em muitos casos de aberrações autossômicas, a puberdade é retardada e encurtada, e o crescimento pode continuar até a idade de 22 ou mesmo 25 anos. Logo, nossas curvas de crescimento padrão e as tabelas de previsão de altura final não podem ser aplicadas corretamente a pacientes com aberrações cromossômicas. Há curvas de crescimento específicas para 45,X e trissomia 21.

Puberdade e fertilidade

Da mesma forma que a hipoplasia genital, a puberdade retardada e encurtada é um achado bastante constante em muitas aberrações cromossômicas autossômicas. Os casos de homens férteis são muito incomuns, tendo sido encontrados apenas casos individuais de alguns sujeitos com cromossomos autossômicos em anel e casos ocasionais de trissomia 8, trissomia 21 e trip(22)(pter→q11) (síndrome de olho de gato). A razão disso possivelmente esteja não apenas na hipoplasia gonadal e na disfunção, mas também na inteligência reduzida e no comportamento não agressivo. Os resultados de exames histológicos testiculares, meioses e espermogramas em pacientes com síndrome de Down não excluem a fertilidade.

Em mulheres com aberrações autossômicas, a puberdade normal e a fertilidade são mais comuns do que entre homens. A disgênese gonadal é uma característica de algumas aberrações, incluindo as trissomias 13 e 18, e a hipoplasia ovariana também ocasionalmente é encontrada. Em geral, sabemos pouco sobre a histologia e a função ovarianas em pacientes

com aberrações cromossômicas autossômicas, principalmente porque muitas são descritas quando ainda crianças, mas também porque raramente se obtêm biópsias. Há relatos de gravidez em pacientes com trissomia 21, vários cromossomos em anel, del(18p), del(18)(q21→qter), trissomia 8 em mosaico, trip(22)(pter→q11) e duplicações, além de mais raramente, deleções de vários segmentos autossômicos menores.

Complexos de malformações, associações e síndromes relacionadas a aberrações cromossômicas autossômicas

Um complexo ou uma sequência de malformações é definida como múltiplos defeitos estruturais causados por um defeito localizado durante o início da embriogênese. Alguns exemplos são a holoprosencefalia (anomalias cerebrais e faciais devidas a hipoplasia presumida da notocorda) e o complexo de malformação de ameixa seca (bexiga grande, agenesia dos músculos abdominais, criptorquidia e hidronefrose após obstrução da uretra fetal). Se um recém-nascido tem um conjunto de malformações com nenhuma outra anomalia adicional, isso ocorre devido a um evento esporádico e não a uma aberração cromossômica, nem a um único gene mutante. Se outras anormalidades e malformações não explicadas pelo defeito localizado específico são encontradas, uma aberração cromossômica mais provavelmente seja a causa subjacente. Entretanto, em casos raros, um complexo de malformações pode ser o único achado em uma aberração cromossômica que seja óbvia ao nascimento. Logo, um exame cromossômico deve ser realizado em crianças que tenham um conjunto de malformações fatais, nas quais o acompanhamento não é possível. Exemplos de tais situações são os casos de complexo de malformações de DiGeorge ou holoprosencefalia.

Os seguintes conjuntos de malformação estão associados com as seguintes aberrações cromossômicas: holoprosencefalia (HPE) com trissomia 13, triploidia, del(18p), del(13q), inclusive (13)(q21→qter), deleções de 7q36

dos achados 8 em mosaicos esqueléticos da patela e das ilíacas. A anomalia de achados incluem ossículos púbicos, mento ósseo, acromioclavicular e fêmur distais médias dismorfia del(1) já relacionada a específicos nas

reduzido em autossômicas associações mais específicas de crânio e pós-auricular e retardo do crescimento extremamente características de síndrome de Down e o nanismo

res

sponder a
aberrações
têm mais
a na infân-
drome de
al. Uma as-
os tumores
é um acha-
de medula
entretanto,
a de forma
com uma
lo um Y es-
thagem de
com o go-
ocorre na

n alelo do
vés da de-
e, a proba-
assado por
nenos uma
ocorreria é
oblastoma,
, e o tumor
1).

nicas
icos

ferecem a
de fatores
rência de
e retardo
ossômicas.
s de várias
os concor-
monozigó-
ara cresci-
melhantes
hado mais
scordância
ceto aque-
); o cresci-
tal são bas-
s devidas a
lformações

forem levadas em consideração. A implica-
ção dessas observações é que o crescimento
pré-natal na presença de uma aberração cro-
mossômica é amplamente influenciado pelo
suprimento de sangue placentário, e apesar
das aberrações cromossômicas autossômicas
predispõem o feto a certas malformações es-
pecíficas, sua expressão é, em última análise,
devida a diferenças sutis do desenvolvimento
intrauterino (suprimento de sangue placentá-
rio, entre outros).

Desenvolvimento motor e
mental e comportamento

O grau de dano mental é característico de
cada aberração cromossômica: o desenvolvi-
mento mental varia entre certos limites que
são influenciados por aberração específica,
fatores genéticos (familiares), influências ad-
versas intrauterinas e perinatais e de acordo
com malformações e deficiências específicas,
tais como malformações cerebrais, surdez,
cegueira, dano motor e outros. Uns poucos
exemplos disso incluem a grande proporção
de pacientes com trissomia 8 em mosaico,
que têm retardo mental de leve a moderado,
uma minoria tem inteligência mediana ou
tem retardo grave, sendo que os últimos fre-
quentemente apresentam agenesia do corpo
caloso. Há raros exemplos de $\text{del}(18p)$ com
desenvolvimento mental normal; entretanto,
a maioria funciona dentro de um espectro de
retardo mental moderado, com QI próximo a
50; uma minoria, que inclui todos os pacientes
com holoprosencefalia, tem retardo mental de
grave a profundo. O dano mental na síndrome
de Down geralmente é de moderado a grave,
e raramente apenas leve ou profundo. A sín-
drome de $\text{del}(4)(\text{pter} \rightarrow \text{p15})$ (Wolf) está inva-
riavelmente associada com retardo mental de
grave a profundo.

Apesar de a deficiência mental grave ser ca-
racterística da maioria das aberrações cromos-
sômicas individuais, umas poucas aberrações
são compatíveis com inteligência normal em
alguns propósitos. Uma minoria dos pacien-
tes com a síndrome de olho de gato [$\text{trip}(22)$
($\text{pter} \rightarrow \text{q11}$)], $\text{dup}(18p)$, $\text{del}(18p)$ e trissomia 8
em mosaico se encaixa nessa categoria. Além
disso, há relatos de casos individuais de du-
plicação de segmentos intersticiais, tais como

$\text{dup}(13)(\text{q21} \rightarrow \text{q22})$ e $\text{dup}(3)(\text{q22} \rightarrow \text{q24})$, que
mostram inteligência normal e pouco ou ne-
nhum estigma físico. Esses casos são detecta-
dos durante investigações da família quando
outros membros com graves deficiências apre-
sentam deleção do mesmo segmento devido a
uma translocação insercional familiar. Como
não foram relatados outros casos, não se sabe
se, nos casos do tipo descrito anteriormente,
o desenvolvimento intelectual é sempre, ge-
ralmente, frequentemente ou ocasionalmente
normal.

Em relação a funções motoras e mentais
específicas, observa-se, em geral, que a lin-
guagem é desproporcionalmente anormal em
pacientes com aberrações autossômicas.^{2,3} As
habilidades motoras e a adaptação social são,
em geral, relativamente boas, mas as funções
intelectuais exigidas para combinações e ma-
temática costumam ser bastante pobres.

Pouco se sabe sobre as características
comportamentais específicas dos pacientes
com aberrações autossômicas. A maioria dos
casos com aberrações mais bem conhecidas
não apresenta problemas psicológicos graves
que não possam ser explicados por seu am-
biente. Parece haver, entretanto, algumas ex-
ceções. A aberração mais bem conhecida que
se apresenta associada a um comportamento
determinado é a síndrome de Smith-Magenis
[$\text{del}(17p11.2)$]. Especificamente, os traços ca-
racterísticos são tristeza e frustração, mudan-
ças repentinas de humor, acessos de gritos,
hiperatividade, dificuldade de concentração,
irritabilidade, comportamento impulsivo e
agressivo com acessos de birra, atos violentos,
comportamentos de coçar, morder e puxar
os cabelos, comportamentos autodestrutivos
e automutilações. Outro exemplo é a sín-
drome $\text{trip}(15)(\text{pter} \rightarrow \text{q13})$. Muitos dos pacientes
com esse cromossomo dicêntrico extra são
ansiosos, hiperativos, autoagressivos e apre-
sentam tremores, uma baixa tolerância à frus-
tração e traços autísticos, podendo até mesmo
apresentar comportamento psicótico e sofrer
distúrbios convulsivos. O retardo mental é de
grau moderado a profundo. Muitos pacientes
com cromossomos autossômicos em anel que
têm poucas anomalias físicas e retardo mental
de leve a moderado apresentam característi-
cas semelhantes, inclusive a agressividade.
Isso é particularmente verdadeiro para pa-
cientes com o cromossomo $\text{r}(20)$, que, além

estrou até agora características chegam à vida. A anirrida em todos os quais o gene da; entretanto, foi a trissomia 13 eômicas. O retie em del(13q14) gene Rb1, mas mais frequente de Down.

parcial) na for- foi encontrada is segmentos aumosaico, 8p, 9p, 21)(pter→q22.1)ção geralmente omo um evento ma, mais difícil cação. As tripli-ão ser tão raras unha, mas po- is com métodos rticularmente a icas de trip(9p) uelas encontra-ência de malfor- nais alta na tri-egmentos de 15, rmente também cos mais graves ão do segmento

rranjos subtelo- i maioria micro-álise de marca- H,⁷ MLPA⁸ ou mas aberrações s ou impossíveis usando técnicas as deleções dis- sticial 17q21.31 utis. Além dis- microdeleções e intersticiais m ou sem anor- essa observação os em pacientes os em anel com inais. Por outro arranjos submi- as característi-

cas autistas, como atraso do desenvolvimen- to, apenas padrões dismórficos (mesmo muito leves) com ou sem retardo mental e, algumas vezes, um dos pais com achados limítrofes ou mesmo sem nenhum achado anormal, apesar

de o rearranjo ser o mesmo, o que indica que algumas aberrações não causam consistentemente um fenótipo anormal. Estamos somente no início da detecção de um grande número de tais aberrações.

Referências

1. Beck B, Mikkelsen M. Chromosomes in the Cornelia de Lange syndrome. *Hum Genet.* 1981;59(4):271-6.
2. Debray-Ritzen P, Bursztejn C, Vivier R, Rethoré MO, Prieur M, Lejeune J. Troubles graves d'intégration du langage de l'enfant et aberration chromosomique à propos de trois cas. *Rev Neurol.* 1974 130:357-65.
3. Mutton DE, Lea J. Chromosome studies of children with specific speech and language delay. *Dev Med Child Neurol.* 1980 Oct;22(5):588-94.
4. Krag-Olsen B, Brask B, Jacobsen P, Nielsen J. Is there an increased risk of psychoses in patients with ring 18 and deletion long arm 18? In: Schmid W, Nielsen J, editors. *Human behavior and genetics.* Amsterdam: Elsevier; 1981.p. 211-20.
5. Schinzel A. Particular behavioral symptomatology in patients with rarer autosomal chromosome aberrations. In: Schmid W, Nielsen J, editors. *Human behavior and genetics.* Amsterdam: Elsevier; 1981.p.195-210.
6. Sperber MA. Schizophrenia and organic brain syndrome with trisomy 8 (group-C trisomy 8, 47,XX,+8). *Biol Psychiatry.* 1975 Feb;10(1):27-43.

7. Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, McDermid HE. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet.* 1995 Feb;9(2):132-40.
8. Rooms L, Reyniers E, van Luijk R, Scheers S, Wauters J, Ceulemans B, et al. Subtelomeric deletions detected in patients with idiopathic mental retardation using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Hum Mutat.* 2004 Jan;23(1):17-21.
9. Pinkel D, Seagraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, et al. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet.* 1998 Oct;20(2):207-11.

Leituras recomendadas

Savoldelli G, Schmid W, Schinzel A. Prenatal diagnosis of cleft lip and palate by ultrasound. *Prenat Diagn.* 1982 Oct;2(4):313-7.

Schinzel A. Karyotype-phenotype correlations in autosomal chromosome aberrations. In: Epstein C, editor. *The phenotypic mapping of Down syndrome and other aneuploid conditions.* Wiley-Liss; 1993.p. 19-31. (Progress in Clinical and Biological Research, Vol. 384).

